

Karcinom děložního hrdla

Karcinom děložního hrdla v minulosti představoval svou incidencí neradostnou diagnózu. Vytvoření národního screeningového programu od roku 2007 a zavedení celoplošné vakcinace proti vysoce rizikovým lidským papilomavirům (high risk human papilloma virus – HR-HPV) od roku 2012 u dívek mezi 13.–14. rokem vedlo ke snížení incidence. Hodnota incidence v roce 2016 byla 15,3 nových onemocnění / 100 000 žen, což je 822 nových onemocnění. Mortalita v roce 2016 byla 6,28/100 000 žen, což je 384 žen.

Hlavním etiopatogenetickým činitelem je HPV. Jedná se o DNA viry a podle struktury jejich bází dnes rozlišujeme u lidí přes 100 typů HPV. Nejvyšší riziko maligní transformace buněk děložního čípku představují především HPV typy 16 a 18. Přítomnost DNA HR-HPV se prokazuje v 99,7 % u spinocelulárního karcinomu a v 95 % u adenokarcinomu. K odhalení typu HPV infekce slouží hybridizační testy. Promořenost viry HPV v naší populaci je cca 80 %. Perzistence HPV v epitelu čípku děložního souvisí s neschopností imunitního systému eliminovat virus. V současné době jsou k dispozici tři profylaktické vakcíny proti rizikovým kmenům HR-HPV (bivalentní Cervarix, kvadrivalentní Gardasil (dříve Silgard), navaletní Gardasil9). K rizikovým faktorům patří sexuálně přenosné infekce, časně zahájení pohlavního života, pohlavní promiskuita, neošetřené porodní poranění čípku, kouření cigaret, porucha imunity (vrozená, získaná).

Přednádorové změny dle klasifikace Světové zdravotnické organizace dělíme na skvamózní intraepitelové léze nízkého stupně (low-grade squamous intraepithelial lesion – L-SIL) a skvamózní intraepitelové léze vysokého stupně (high-grade squamous intraepithelial lesion – H-SIL). U převážné většiny dysplastických změn, zejména L-SIL, dochází ke spontánní regresi nálezu. Pouze u menšího procenta všech stadií dochází k postupné progresi patologických změn epitelálního krytu a vy-

víjí se invazivní karcinom. Tento proces je dlouhodobý, trvající až 10 let. Byly popsány i případy vzniku nádoru po 2 letech.

Z pohledu histopatologického se ve většině případů jedná o spinocelulární karcinomy (85–90 %), v 10–15 % případů o adenokarcinomy mající výrazně horší prognózu. Zcela vzácně se vyskytují nádory z pojiva – sarkomy děložního hrdla a melanomy. Kromě této základní klasifikace je posuzován stupeň nádorové diferenciace, invaze do krevních a lymfatických cév a do stromatu. Významným prognostickým faktorem je také objem tumoru.

K prvním klinickým příznakům karcinomu děložního hrdla patří zápachající krvavý výtok a krvácení, ke kterému dochází zvláště po pohlavním styku. Později se mohou přidat bolesti v podbřišku. V pokročilých stádiích nemoci v souvislosti se šířením nádoru do okolních tkání vznikají např. obtíže při močení, krvácení z močové trubice či konečníku, zácpa, otok dolních končetin vzniklý útlakem žilního či mízního systému apod.

Rozhodující roli v diagnostice karcinomu děložního hrdla má onkologická cytologie, expertní kolposkopické vyšetření, bioptická verifikace. K základním (obligatorním) vyšetřením kromě anamnézy, interního vyšetření, laboratorních odběrů, vč. odběru nádorových markerů (SCC u spinocelulárního karcinomu, Ca 125 u adenokarcinomu), patří rentgenové vyšetření srdce a plic a sonografie nitrobřišních orgánů. Gynekologické vyšetření se opírá o vyšetření nejméně dvěma zkušenými gynekology, vč. vyšetření rektálního k posouzení parametří. Vaginálním a/nebo rektálním ultrazvukem posuzujeme u makroskopických tumorů jejich velikost, objem a rozsah nádorové infiltrace stromatu čípku, posouzení nádorové infiltrace parametří. K fakultativním vyšetřením řadíme cystoskopické vyšetření, rektoskopii, výpočetní tomografii (computed tomography – CT) břicha, retroperitonea a malé pánve, magnetickou rezonanci

(magnetic resonance imaging – MRI) pánve, pozitronovou emisní tomografii / magnetickou rezonanci (PET/MRI) či PET/CT.

K primárním léčebným modalitám časných stadií onemocnění, tj. od tumorů ohraničených pouze na děložní hrdlo do stadia IIa (tumor infiltruje stěnu pochvy, ale ne její dolní třetinu), patří operační řešení. Pokud je ověřeno, že nádor má mikroskopické rozměry, stačí tzv. konzervativní operace – konizace děložního čípku, trachelektomie, radikální trachelektomie. Individuálně se postupuje při výkonech zachovávajících fertilitu. V ostatních případech se standardně provádí radikální hysterektomie s odstraněním parametří, horní části pochvy, pánevní lymfadenektomie s radio-koloronavigací či bez ní či paraaortální lymfadenektomie pro určení rozsahu další léčby. Odstranění adnex je prováděno dle histologického typu nádoru. Operační přístup se volí laparotomicky, laparoskopicky či roboticky pomocí přístroje da Vinci. U lokálních recidiv je možné provádět exenterační výkony s rizikem vysoké morbidity i mortality. Operativa pro malignitu by měla být prováděna v onkogynekologických centrech. Pokud se nádor šíří do okolních tkání či pokud interní stav pacientky nedovolí operační řešení, je využívána primární radioterapie. Ionizující záření bývá aplikováno dvěma základními způsoby – zevní ozáření (teleterapie, cca 50 Gy) a vnitřní ozáření (brachy-radioterapie). Radioterapie bývá často kombinována s konkomitantním podáním malých dávek cisplatiny intravenózně ke zvýšení účinku ozařování. V pooperačním průběhu je využití radioterapie v rámci adjuvance. Samotná chemoterapie se uplatňuje až v pokročilých stádiích a v případech recidiv. Jedná se zejména o cytostatika na bázi platiny. Dle rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv je aktuálně úhradově omezen pro biologickou léčbu. Bevacizumab je hrazen v kombinaci s cisplatinou a paklitaxelem (popř. s topotekanem a paklitaxelem u pacientek, kterým nemůže být podána léčba cisplatinou)

v rámci léčby pacientek s metastatickým, rekurentním nebo perzistentním karcinomem děložního čípku, u kterých není indikována léčba operační a/nebo radioterapie. Pokud je nutné přerušit nebo ukončit podávání jedné nebo více složek kombinovaného režimu, je možné pokračovat v léčbě bevacizumabem, pokud je podávání bevacizumabu samotného dobře snášeno. V případě již inkurabilního stavu je indikována pouze symptomatická léčba.

Po ukončení onkologické léčby je nutné, aby pacientky absolvovaly pravidelné dispenzární kontroly v onkogynologických centrech z důvodu zachycení eventuálního návratu onemocnění a včasné léčby potenciálních komplikací, které mohou po onkologické léčbě nastat.

Závěrem lze říci, že při kvalitním a efektivním screeningu v rámci prevence karcinomu děložního hrdla lze ve většině případů zachytit změny na děložním hrdle ve fázi přednádorových změn. Od roku 2014 jsou ženy pojišťovnami aktivně zvány k preventivním prohlídkám. Léčebné možnosti jdou stále kupředu, za posledních 14 let došlo nejen k rozvoji profylaktických vakcín, ale i k rozšíření operačních technik pomocí robotické operativy a také zabudování biologické léčby do možného léčebného algoritmu. Významnou roli v léčbě karcinomu děložního hrdla hraje multioborová spolupráce.

*MUDr. Lucie Mouková, Ph.D.
Oddělení gynekologické onkologie,
Klinika operační onkologie,
Masarykův onkologický ústav, Brno*

Literatura (vč. odkazů na doporučení odborných společností)

1. Česká onkologická společnost ČLS JEP. [online]. Dostupné z: www.links.cz.
2. Onkogynologie. [online]. Dostupné z: www.onkogynologie.com.
3. eOnkogynologie. [online]. Dostupné z: www.klinicka-onkogynologie.cz.
4. Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP. [online]. Dostupné z: www.cgps.cz.
5. National Comprehensive Cancer Network. [online]. Available from: www.nccn.org.
6. Ústav zdravotnických informací a statistiky. [online]. Dostupné z: www.uzis.cz.
7. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: www.svod.cz.
8. European Society of Gynaecological Oncology. [online]. Available from: www.esgo.org.
9. Rob L, Halaška M, Robová H. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol* 2010; 11(3): 292–301. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70191-3.
10. Rob L, Pluta M, Charvat M et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009; 113(2): 181–184. doi: 10.1016/j.jgyno.2009.02.005.
11. Halaška MJ, Nováčková M, Malá I et al. A prospective study of postoperative lymphedema after surgery for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(5): 900–904. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181da29d0.
12. Rob L, Škapa P, Robová H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12(2): 192–200. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70084-X.
13. Rob L, Robová H, Chmel R et al. Surgical options in early cervical cancer. *Int J Hyperthermia* 2012; 28(6): 489–500. doi: 10.3109/02656736.2012.675116.
14. Cibula D, Petruželka L (eds). *Onkogynologie*. Praha: Grada Publishing 2009.
15. Thigpen T, Vance R, Khansur T et al. The role of ifosfamid and systemic therapy in the management of carcinoma of the cervix. *Semin Oncol* 1996; 23 (Suppl 6): 56–64.
16. Kim RY, Alvarez RD. Recent developments in chemoradiotherapy for locally advanced cancer of the cervix. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14(9): 1327–1335.
17. Šlampa P. Konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů. Brno: KAP CZ 2000.
18. Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Sarris K et al. Combination of ifosfamid, paclitaxel, and cisplatin for the treatment of metastatic and recurrent carcinoma of the uterine cervix: a phase II. study of the Hellenic Cooperative

19. Caldá P, Rob L (eds). *Zhoubné nádory rodidel*. Moderní gynekologie a porodnictví 2000; 9(4): 640–660.
20. del Carmen MG, McIntyre JF, Goodman A. The role of intraoperative radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. *Oncologist* 2000; 5(1): 18–25. doi: 10.1634/theoncologist.5-1-18.
21. Robová H, Rob L, Pluta M et al. Guideline gynekologických zhoubných nádorů: Standard – komplexní léčba časných stádií zhoubných nádorů děložního hrdla. [online]. Dostupné z: http://www.onkogynologie.com/wp-content/uploads/2011/03/Guideline-C53_2013.pdf.
22. Viswanathan AN, Erickson BA. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(1): 104–109. doi: 10.1016/j.jrobp.2009.01.043.
23. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4649–4655. doi: 10.1200/JCO.2009.21.8909.
24. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004; 22(15): 3113–3119. doi: 10.1200/JCO.2004.04.170.
25. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105(2): 299–303. doi: 10.1016/j.jgyno.2006.12.031.
26. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23(21): 4626–4633. doi: 10.1200/JCO.2005.10.021.
27. Tewari KS, Sill M, Long HJ et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: a phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2013; 31(1): 6. abstr. 3.
28. Brewer CA, Blessing JA, Nagourney RA et al. Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 100(2): 385–388. doi: 10.1016/j.jgyno.2005.09.009.
29. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370(8): 734–743. doi: 10.1056/NEJMoa1309748.